

## Farmacologie en toxicologie van heroïne

Henk van Wilgenburg

### Inleiding

Vanwege de verslavende werking van opium, met als belangrijkste bestanddeel morfine, hebben chemici al in de negentiende eeuw geprobeerd morfine zodanig te modifieren dat het wel zijn werking als pijnstiller zou behouden, maar niet de verslavende werking. In 1855 maakte Max Bayer bekend met heroïne het eerste opiaat in handen te hebben dat niet verslavend zou zijn. Heroïne wordt uit morfine verkregen met behulp van ijsazijn door aan twee hydroxylgroepen azijnzuur te koppelen (veresteren) waardoor di-acetyl-morfine (diamorfine of heroïne) ontstaat. Heroïne heeft de eigenschap beter door de bloedhersenbarrière heen te dringen dan morfine. Echter eenmaal voorbij de bloedhersenbarrière wordt heroïne gedeacetyleerd en is het mono-acetyl morfine en zuivere morfine dat actief is. Heroïne doet aan verslavende werking dan ook niet onder voor morfine, integendeel, doordat het sneller in hogere concentraties in de hersenen komt, is het risico afhankelijk te raken in sterke mate aanwezig.

Morfine is afkomstig uit opium, dat wordt verkregen door inkervingen te maken in het onrijpe vruchtbeginsel van de slaapbol (*Papaver somniferum*). Wanneer het uitstredende sap, de latex, is opgedroogd, wordt de bruine opium van het vruchtbeginsel afgeschraapt. Het vochtgehalte van goede opium mag niet meer dan 12 procent bedragen. Het belangrijkste zijn de alkaloïden, waaruit opium voor ongeveer een vijfde deel bestaat. Morfine, dat al in 1803 door de Duitse farmaceut Sertüner is geïsoleerd, is niet alleen qua werkzaamheid, maar ook in hoeveelheid (ca. 10%) de belangrijkste alkaloïde. Vanwege

de diepe narcotische slaap die de stof induceert noemde Sertüner de stof morfine naar Morpheus, de Griekse god van de dromen. In tegenstelling tot opium is morfine goed wateroplosbaar. In de negentiende eeuw werd ook de injectienaald uitgevonden. Intraveneuze toediening van morfine bleek niet alleen effectief voor de pijnstilling, ook aan het verslavingsaspect werd een nieuwe dimensie toegevoegd. Andere alkaloïden in opium zijn thebaïne, papaverine, codeïne en een twintigtal andere alkaloïden. Meconinezuur komt voor ongeveer 5 procent voor. Dit zuur kan gemakkelijk worden geïdentificeerd en is vooral van belang om intoxicatie met opium vast te stellen. Morfine en codeïne zijn belangrijke geneesmiddelen. Papaverine werkt vaatverwijdend en spierverslappend, maar wordt klinisch nauwelijks toegepast, wel heeft het geleid tot de ontdekking van nieuwe geneesmiddelen.

Thebaïne wordt als uitgangsstof genomen voor de bereiding van nieuwe verbindingen. Door kleine veranderingen in de molecuulstructuur, bijvoorbeeld door de vervanging of de toevoeging van een hydroxyl (-OH) of methylgroep (-CH<sub>3</sub>), zijn vele nieuwe semi-synthetische opiaten verkregen. De werking van deze producten loopt uiteen van meer dan 1000 x sterker dan morfine tot volledige antagonisten. Een voorbeeld van een dergelijke antagonist is naloxon (*Narcan*) dat wordt verkregen uit thebaïne. Naloxon blokkeert volledig alle effecten van morfine. Ernstige levensbedreigende ademremming door morfine- of heroïneoverdosering wordt op spectaculaire wijze praktisch momentaan opgeheven door toediening van naloxon. Etorfine werkt meer dan 5000 x zo sterk als morfine. Een aantal semi-synthetische opiaten werken als antagonist, maar hebben daarnaast ook nog enige eigen werking. Hiervan is nalorfine een voorbeeld dat, toen naloxon nog niet was ontwikkeld, als antagonist werd gebruikt bij overdosering. Bij partiële agonisten,

Henk van Wilgenburg (✉)  
Dr. H. van Wilgenburg is farmacoloog bij het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam.

bijvoorbeeld buprenorfine, overheersen de morfine-achtige effecten, maar niet alle effecten treden op en sommige effecten van morfine worden geantagoniseerd. Diamorfine (heroïne) geeft grotere euforie en minder braakneiging dan morfine, maar verschilt verder weinig van morfine.

### Opiatreceptoren en endogene opiaten

Heroïne en morfine worden gerekend tot de opiaten. De term opiaten, ook wel met de enigszins verouderde naam narcotische analgetica aangeduid, slaat op een groep van stoffen die qua eigenschappen overeenstemmen met morfine. Qua chemische structuur zitten hierin stoffen die geen enkele verwantschap met elkaar vertonen. Naast analogen van morfine zijn dat volledig in het laboratorium gesynthetiseerde stoffen met een geheel andere structuur, zoals methadon, en een groep van lichaams-eigen stoffen, die zijn opgebouwd uit een keten van aminozuren. In 1940 werd pethidine (meperidine in de VS) de populairste ‘niet-verslavende’ opiaat en pijnstiller in Amerika ontwikkeld. Ook de volledig synthetische stof, methadon, die in de Tweede Wereldoorlog door de Duitsers ter vervanging van morfine als pijnstiller was ontwikkeld, bleek verslavend te zijn. Keer op keer meende men een nieuw opiaat op het spoor te zijn met alleen maar de gunstige eigenschappen van morfine en keer op keer leidde dit tot een nieuwe frustratie wanneer bleek dat langdurig gebruik verslaving veroorzaakte.

Evidentie voor de aanwezigheid van opiatreceptoren werd begin zeventiger jaren van de vorige eeuw geleverd. Enkele jaren later zijn lichaamseigen stoffen gevonden die qua eigenschappen overeenstemming vertonen met morfine en andere opiaten, te weten de pentapetiden, Met- en Leu-enkafeline, bestaande uit vijf aminozuren, en petiden bestaande uit circa 30 aminozuren die endorfinen werden genoemd. Enkefalinien zijn op meer dan 25 verschillende plaatsen in de hersenen aangetoond en dat veronderstelt dat ze bij veel functies zijn betrokken zoals: pijnonderdrukking, emotionele reacties, cardiovasculaire effecten en ademremming. Enkefalinien worden ook in de autonome ganglia van het perifere zenuwstelsel gevonden en in het merg van de bijnieren. Cellen die endorfinen produceren worden in de hypofyse, de hypothalamus en de hersenstam gevonden. Van daaruit hebben deze cellen lange uitlopers naar vele hersengebieden, onder andere hersengebieden waar cellen met enkefalinien worden gevonden. Endogene opiaten worden verder aangetroffen in verschillende weefsels en organen buiten het zenuwstelsel, zoals hart, geslachtsorganen, nieren, pancreas en maag-darmkanaal.

Verschillende typen opiatreceptoren laten zich onderscheiden op grond van farmacologische kenmerken. Van de  $\mu$ -,  $\kappa$ - en  $\delta$ -receptoren is het vooral het eerste type dat door morfine wordt geactiveerd.

### Opiaten en het beloningssysteem

Een groep van cellen die dopamine als neurotransmitter afscheidt, speelt een belangrijke rol in het beloningssysteem. De activiteit van deze cellen wordt gereguleerd door opiatreceptor bevattende remmende zenuwcellen die GABA als neurotransmitter afscheiden. Door de aanwezigheid van opiaten wordt het systeem ontremd en komt dopamine vrij, wat wordt ervaren als een positieve beloning. De afwezigheid van deze belonende stimulus geeft het gevoel van craving dat weer in verband wordt gebracht met psychische afhankelijkheid.

### Farmacologie

In het algemeen worden opiaten goed opgenomen vanuit het maagdarmkanaal. De meeste opiaten worden echter, wanneer zij de darmwand zijn gepasseerd, bij de eerste passage door de lever al voor een groot deel afgebroken. Dit zogenaamde ‘first-pass’ effect bedraagt voor morfine ongeveer 75 procent. De biologische beschikbaarheid, het deel dat in de circulatie terechtkomt, is dan slechts 25 procent. Om 100 procent beschikbaarheid te krijgen is de intraveneuze injectie natuurlijk de oplossing. Ook opname via het neusslijmvlies is effectief, vooral voor de beter vetoplosbare opiaten waartoe heroïne behoort. Daarom is ‘chinezen’, waarbij de vluchtlige heroïne wordt geïnhaleerd die ontstaat na verwarmen, in plaats van spuiten een goed alternatief. Voor medische doeleinden wordt morfine vaak als zetpillen gegeven. Daarmee wordt het first-pass effect omzeild.

Eenmaal in de bloedbaan wordt een deel gebonden aan plasma-eiwitten. Het effect wordt bepaald door het niet aan plasma-eiwit gebonden deel. Dit is afhankelijk van het opiaat, maar ook van de beschikbaarheid van plasma-eiwitten om aan te binden. Bij gebruik van andere middelen, zoals barbituraten die ook een sterke plasma-eiwit-binding aangaan, ontstaat competitie om dezelfde bindingsplaats. Afhankelijk van ziekte en ontstekingen kan het gehalte aan plasma-eiwitten ook sterk wisselen. Om bij de receptoren in de hersenen te komen, moeten de stoffen de bloedhersenbarrière nog passeren. De beter vetoplosbare opiaten, zoals codeïne, heroïne en methadon, zijn daar meer succesvol in dan het wateroplosbare morfine. Om deze reden wordt heroïne geprefereerd. Eenmaal in de hersenen wordt heroïne teruggevormd tot

morfine en is als zodanig werkzaam. Van de opiaten komt doorgaans maar een klein deel onveranderd in de urine terecht. Het merendeel wordt vooral in de lever gemetaboliseerd en vervolgens uitgescheiden. Vanwege de relatief korte halfwaardetijd van morfine en heroïne bestaat de behoefte om gemiddeld drie keer per dag opnieuw te gebruiken. De heroïnevervangende middelen methadon en LAAM ( $\text{l-}\alpha\text{-acetylmethadol}$ ) hebben een lange halfwaardetijd van respectievelijk 10-40 uur en enkele dagen. Daardoor is met name methadon geschikt als vervangend middel, omdat volstaan kan worden met één verstrekking per dag. Hoe langer de halfwaardetijd, des te moeilijker is het echter om de juiste dosis in te stellen. Naloxon dat als antagonist wordt toegepast bij overdosering, heeft een korte halfwaardetijd van ongeveer drie uur. Het gevaar bestaat dat, wanneer naloxon is uitgewerkt, de levensbedreigende ademremming weer terugkeert.

De eigenschappen van morfine en de andere opiaten zijn pijnstillend, slaapwekkend, kalmerend, samentrekend, slijm losmakend, zweetverwekkend en krampstillend. Een lage dosering kan stimulerend werken bij de mens. Bij de meeste dieren overheerst de stimulerende werking, zoals te zien is aan toegenomen motorische onrust, en is de pijnstillende werking geringer. Misselijkheid en overgeven, wanneer morfine of heroïne voor het eerst wordt gebruikt, zou kunnen wijzen op de stimulerende werking. Afhankelijk van de kwaal waarvoor het wordt toegepast, is wat de ene keer de werking wordt genoemd de andere keer een bijwerking. Wordt het gegeven als pijnstillend middel dan is de krampstillende werking, waardoor obstipatie ontstaat, een bijwerking. Maar van deze laatste werking kan gebruik gemaakt worden bij ernstige diarree. Op den duur leidt het gebruik van opiaten tot verslaving, en in een hoge dosering veroorzaken ze ademremming. Sommige bijwerkingen verminderen wanneer stoffen zoals atropine of strychnine in geringe hoeveelheden gelijktijdig met morfine worden toegediend.

### Gewenning en lichamelijke afhankelijkheid

Wanneer iemand morfine als pijnstiller voor het eerst krijgt, is de ervaring dysforie, misselijkheid en braken. Na herhaald gebruik verdwijnen deze effecten en overheerst, althans met morfine en heroïne wanneer ze voor recreatieve doeleinden worden ingenomen, de euforie. Andere opiaten, zoals nalorfine, veroorzaken altijd dysforie. Afhankelijk van de frequentie van gebruik moet de

dosis, om pijnstilling te verkrijgen, sterk (tot het tien- of twintigvoudige) worden verhoogd. Ook de recreatieve gebruiker gaat steeds meer nemen. Deze dosis zou voor de beginnende gebruiker dodelijk zijn vanwege de ademremming. Deze gewenning treedt ook op voor de ademremming, maar niet voor bijvoorbeeld de remming van de darmperistaltiek, met als gevolg obstipatie, en voor de 'pin-point' pupil, de vernauwde pupil waaraan een morfinist is te herkennen. Is gewenning opgebouwd voor het ene opiaat, bijvoorbeeld heroïne, dan heeft men ook van het andere opiaat, bijvoorbeeld methadon, meer nodig om het gewenste effect te bereiken.

Lichamelijke afhankelijkheid manifesteert zich pas als binnen een bepaalde tijd na de laatste inname geen nieuwe dosis wordt genomen. Voorwaarde is wel dat al geruime tijd regelmatig gebruikt is. De zogeheten abstinentie- of onthoudingsverschijnselen die dan optreden, beginnen zes tot acht uur na het laatste gebruik van heroïne of morfine. De verschijnselen worden gekenmerkt door spierpijn, buikkrampen en diarree, afwisselend warm en koud, kippenvel of 'cold-turkey', loopneus, geeuwen, rusteloosheid, versnelde ademhaling, hartkloppingen, verhoogde bloeddruk, toegenomen lichaamstemperatuur en onwillekeurige bewegingen van de benen. Na een dag wordt het hoogtepunt bereikt om in de volgende dagen langzaam af te nemen. Sommige symptomen blijven daarna nog weken waarneembaar, zoals wijde pupil, verhoogde bloeddruk en lichaamstemperatuur en hogere ademfrequentie. In de maanden die volgen kunnen lichaamstemperatuur, pols en ademhaling weer relatief laag zijn. Craving, het knagende gevoel naar opiaten, blijft nog lange tijd bestaan en kan ook na jaren in bepaalde situaties de oorzaak zijn van recidivisme.

De symptomen van lichamelijke abstinentie treden op bij alle opiaatagonisten, alleen zijn de verschijnselen voor opiaten met een tragere werking, zoals methadon, milder en komen later op gang. De verschijnselen houden daarentegen langer aan. Tussen de opiaten bestaat kruisafhankelijkheid. Dat wil zeggen dat abstinentieverschijnselen die ontstaan na onthouding van het ene opiaat ook opgeheven kunnen worden door het verstrekken van een ander opiaat. Methadon bijvoorbeeld kan de onthoudingsverschijnselen na heroïnegebruik volledig onderdrukken. Dat geldt maar ten dele voor opiaten met partiële agonistische werking, zoals buprenorfine, dat in sommige landen als vervangend middel wordt voorgeschreven. Met niet-opiaten kunnen de abstinentieverschijnselen niet worden opgeheven.